

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2024007437 DE 23 de Febrero de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico (E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante escrito No. 20201234705 del 09/12/2020, el Señor RAVI SUBRAMANYAM CHIMAKURTHI, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad importadora SP ACCURE LABS COLOMBIA S.A.S, con domicilio en BOGOTÁ D.C., solicita concesión del Registro Sanitario para el producto BEN SPAL-P 100, en la modalidad IMPORTAR y VENDER, a favor de SP ACCURE LABS PVT. LTD con domicilio en INDIA.

Que mediante Auto No. 2023003371 del 05/05/2023, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicitó el cumplimiento de los siguientes requerimientos:

1. Certificado de BPM
2. Fórmula lote estandarizado de fabricación
3. Materias primas
4. Producto terminado
5. Validación
6. Estabilidad
7. Impurezas elementales
8. Artes material de envase y empaque
9. Inserto
10. IUM
11. Marca

Que mediante escrito con radicado No.20231175201 del 04/07/2023, el Señor Carlos Carranza, actuando en calidad de Representante Legal suplente de la sociedad importadora NEXT PHARMA SOURCING S.A.S, allegó respuesta al auto antes mencionado.

Que mediante escrito No.20231276146 del 04/08/2023, el Señor Carlos Carranza, actuando en calidad de Representante Legal suplente de la sociedad importadora NEXT PHARMA SOURCING S.A.S, presentó alcance al radicado No.20231175201 con información complementaria a la respuesta del auto.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado mediante los radicados arriba mencionados; este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que mediante documento No. OGYEI/422-8/2018 de 28/02/2019, la autoridad sanitaria de Hungría concedió las Buenas Prácticas de Manufactura al establecimiento SP ACCURE LABS PVT. LTD. con domicilio en Plot No.12, Biotech Park Phase 2, Lalgadi Malakpet, Shameerpet (M), Medchal Dist, Telangana – 500101 INDIA; como fabricante de productos estériles liofilizados, con vigencia hasta el 02/03/2021.

*Que realizada la consulta en la página web oficial de la EMA y la base de datos EUDRA, con el objeto de **verificar la vigencia** de la certificación de BPM del establecimiento con domicilio en INDIA; conforme lo estipula el Artículo 7 del Decreto 335 de 2022, se evidencio que el periodo de validez de los certificados de BPM emitidos por dicha Agencia, se extiende automáticamente hasta el 31 de diciembre de 2024, salvo que el las notas aclaratorias indiquen lo contrario, debido a las restricciones causadas por el COVID-19.*

RESOLUCIÓN No. 2024007437 DE 23 de Febrero de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico (E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Que los artes de los materiales de envase y empaque de la presentación Comercial allegados mediante radicado No.20231175201 del 04/07/2023, cumplen con lo dispuesto en el Artículo 72 y 74 del Decreto 677 de 1995. El inserto allegado mediante radicado No.20231175201 del 04/07/2023 se ajusta al Acta No. 24 de 2019 SEM numeral 3.1.9.8. en cuanto a Contraindicaciones, y Advertencias, por tal razón serán aprobados en el presente acto administrativo.

Que la marca mixta BEN SPAL-P® se encuentra registrada en la clase No. 5 de Productos Farmacéuticos en la Superintendencia de Industria y Comercio, a favor de SP ACCURE LABS COLOMBIA S.A.S y vigente hasta el 19 de marzo de 2031, quien concedió autorización a SP ACCURE LABS PVT. LTD para el uso de dicha marca.

Que se evidencian por parte de este despacho, los estudios de estabilidad natural de 3 lotes en condiciones de zona climática IVb (30°C ± 2°C, 75% ± 5% HR) que cubren 36 meses, tiempo durante el cual el producto se mantuvo dentro de especificaciones. Por lo anterior el tiempo de vida útil a otorgar al producto es de tres (3) años.

Que el interesado allega estudio de estabilidad del producto reconstituido en agua estéril para inyección y Solución Salina 0,9% en condiciones de 25°C ± 2°C /60% ± 5% y los resultados demuestran que el producto es estable durante 3,5 horas, pero este estudio no se tendrá en cuenta porque las condiciones de almacenamiento no se ajustan a la zona climática IV, adicionalmente allegó estabilidad del producto reconstituido en agua estéril para inyección y Solución Salina 0,9% en condiciones de 2°C a 8°C y el producto se mantuvo estable durante 48 horas.

Que en la respuesta del auto el interesado allegó autorización del fabricante SP Accure Labs Pvt. Ltd., ubicado en India, a NEXT PHARMA SOURCING S.A.S., ubicado en Calle 95 # 14-45, Oficina 601, Bogotá D.C. para actuar como importador y distribuidor en Colombia, del producto BEN SPAL-P 100.

Que con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010, la norma farmacológica No. 6.0.0.0.N10, Actas de Comisión Revisora No. 06 de 2012 SEMPB Numeral 3.1.1.1; Acta No. 24 de 2019 SEM Numeral 3.1.9.8.y la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO. Conceder REGISTRO SANITARIO al

PRODUCTO: BEN SPAL-P® 100

REGISTRO SANITARIO No.: INVIMA 2024M-0021335

TIPO DE REGISTRO: IMPORTAR Y VENDER

TITULAR: SP ACCURE LABS PVT. LTD. con domicilio en Plot No.12, Biotech Park Phase 2, Lalgadi Malakpet, Shameerpet (M), Medchal Dist, Telangana – 500101 INDIA

FABRICANTE: SP ACCURE LABS PVT. LTD. con domicilio en Plot No.12, Biotech Park Phase 2, Lalgadi Malakpet, Shameerpet (M), Medchal Dist, Telangana – 500101 INDIA

IMPORTADOR: NEXT PHARMA SOURCING S.A.S. con domicilio en la Calle 95 No. 14-45, Oficina 601, BOGOTA - D.C.
SP ACCURE LABS COLOMBIA S.A.S con domicilio en la Calle CL 127 No. 15 A 10, BOGOTA - D.C.

VENTA: Con Fórmula Facultativa

FORMA FARMACEUTICA: Polvo Liofilizado para reconstituir a Solución Inyectable

VIA ADMINISTRACIÓN: Intravenosa

RESOLUCIÓN No. 2024007437 DE 23 de Febrero de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico (E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

PRINCIPIO ACTIVO: Cada vial contiene BENDAMUSTINA CLORHIDRATO MONOHIDRATO equivalente a BENDAMUSTINA CLORHIDRATO 100 mg.

**PRESENTACIÓN
COMERCIAL:**

Caja plegadiza con un vial de vidrio tipo I color ámbar de 50 mL, con tapón de caucho de 20 mm gris y agrafe Flip-Off color azul.

INDICACIONES:

LLC: Indicado en pacientes para los que la quimioterapia de combinación con Fludarabina no sea adecuada.

LNH: Linfomas no-hodgkin indolentes en pacientes que hayan empeorado tras el tratamiento con Rituximab o con un régimen que incluyera Rituximab.

MM: En combinación con prednisona para pacientes mayores de 65 años no elegibles para trasplante autólogo de células germinales y que, en el momento del diagnóstico, presenten una neuropatía clínica que impida el empleo de un tratamiento que contenga Talidomida o Bortezomib.

NOTA DE

FARMACOVIGILANCIA:

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia, mediante el mecanismo establecido por el INVIMA para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del INVIMA, por último, se debe informar al Grupo de Farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

**CONTRAINDICACIONES Y
ADVERTENCIAS:**

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes hipersensibles a la Bendamustina o a cualquier ingrediente de la formulación, incluido el manitol o el componente del envase.

Precauciones y Advertencias:

Mielosupresión: El clorhidrato de Bendamustina causó mielosupresión grave (grado 3-4) en el 98% de los pacientes en los dos estudios de LNH. Tres pacientes (2%) murieron por reacciones adversas relacionadas con la mielosupresión, en relación con sepsis neutropénica, hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia de grado 3 y neumonía por infección oportunistas (CMV).

En caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento, se debe controlar con frecuencia leucocitos, plaquetas, hemoglobina (Hb) y neutrófilos. En los ensayos clínicos, los recuentos sanguíneos fueron monitoreados cada semana inicialmente. Los recuentos hematológicos más bajos se observaron predominantemente en la tercera semana de tratamiento. La mielosupresión puede requerir retrasos en la dosis y/o reducciones posteriores si no se produce recuperación a los valores recomendados para el primer día del siguiente ciclo programado. Antes del inicio del siguiente ciclo de terapia, el RAN debe ser $\geq 1 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas debe ser $\geq 75 \times 10^9/L$.

Infecciones: En ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización de clorhidrato de Bendamustina se han reportado casos de infección, incluida la neumonía, la sepsis, el shock séptico, la hepatitis y la muerte en pacientes adultos y pediátricos. Los pacientes con mielosupresión después del tratamiento con clorhidrato de bendamustina son más susceptibles a las infecciones. Se debe aconsejar a los pacientes con mielosupresión después del tratamiento con clorhidrato de bendamustina que se pongan en contacto con un médico inmediatamente si tienen síntomas o

RESOLUCIÓN No. 2024007437 DE 23 de Febrero de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico (E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

signos de infección. Los pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina corren el riesgo de reactivación de infecciones que incluyen (pero no se limitan a) hepatitis B, citomegalovirus, Mycobacterium tuberculosis y herpes zoster. Los pacientes deben someterse a vigilancia (incluida la monitorización clínica y de laboratorio, la profilaxis y el tratamiento) de la infección y la reactivación de la infección antes de la administración.

Anafilaxia y reacciones a la infusión: Las reacciones de infusión al clorhidrato de Bendamustina han ocurrido comúnmente en ensayos clínicos. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupción cutánea. En raras ocasiones se han producido reacciones anafilácticas y anafilactoides graves, particularmente en el segundo ciclo de terapia y en los posteriores. Se debe monitorear clínicamente la aparición de reacciones graves y suspender el medicamento si aparecen. Se recomienda preguntar a los pacientes sobre síntomas sugestivos de reacciones a la infusión después de su primer ciclo de terapia. Los pacientes que experimentan reacciones de tipo alérgico de grado 3 o peor no deben ser reexpuestos al fármaco. Se pueden considerar medidas para prevenir reacciones graves, incluidos los antihistamínicos, los antipiréticos y los corticosteroides en los ciclos subsiguientes en pacientes que hayan experimentado reacciones de infusión de Grado 1 o 2.

Síndrome de lisis tumoral: El síndrome de lisis tumoral asociado con clorhidrato de

Bendamustina se ha reportado en pacientes en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización. Tiende a presentarse dentro del primer ciclo de tratamiento del clorhidrato de bendamustina y, sin intervención puede conducir a insuficiencia renal aguda y muerte. Las medidas preventivas incluyen una hidratación vigorosa y una estrecha vigilancia de la química sanguínea, en particular los niveles de potasio y ácido úrico. El alopurinol también se ha usado durante el inicio de la terapia con clorhidrato de bendamustina. Sin embargo, puede haber un mayor riesgo de toxicidad grave para la piel cuando se administran concomitantemente clorhidrato de bendamustina y alopurinol.

Reacciones cutáneas: Se han reportado reacciones cutáneas fatales y graves con el tratamiento con clorhidrato de bendamustina en ensayos clínicos e informes de seguridad posteriores a la comercialización, que incluyen reacciones cutáneas tóxicas [Síndrome de StevensJohnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, exantema bulloso y exantema. Los eventos ocurrieron cuando se administró clorhidrato de bendamustina como agente único y en combinación con otros agentes anticancerosos o alopurinol. Cuando ocurren reacciones en la piel, pueden ser progresivas y aumentar su gravedad con un tratamiento adicional. Se debe vigilar de cerca a los pacientes con reacciones cutáneas. Si las reacciones cutáneas son graves o progresivas, suspenda o suspenda el clorhidrato de bendamustina.

Hepatotoxicidad: Se han notificado casos graves y fatales de daño hepático con la inyección de clorhidrato de bendamustina. La terapia de combinación, la enfermedad progresiva o la reactivación de la hepatitis B fueron factores de confusión en algunos pacientes. La mayoría de los casos se notificaron dentro de los primeros tres meses de inicio de la terapia. Monitoree las pruebas de química hepática antes y durante la terapia con bendamustina.

Otras malignidades: Existen informes de enfermedades premalignas y malignas que se han desarrollado en pacientes que han sido tratados con

RESOLUCIÓN No. 2024007437 DE 23 de Febrero de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico (E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

clorhidrato de bendamustina, incluido el síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial.

Lesión por extravasación: Se han reportado extravasaciones de clorhidrato de bendamustina en la comercialización posterior, lo que resulta en hospitalizaciones por eritema, hinchazón marcada y dolor. Asegurar un buen acceso venoso antes de comenzar la infusión de clorhidrato de bendamustina y monitorear el sitio de infusión intravenosa para enrojecimiento, hinchazón, dolor, infección y necrosis durante y después de la administración de clorhidrato de bendamustina.

Toxicidad embrio-fetal: El clorhidrato de bendamustina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de dosis únicas intraperitoneales de bendamustina en ratones y ratas durante la organogénesis causó un aumento en las reabsorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales y disminución del peso fetal.

OBSERVACIONES:

Las contraindicaciones y advertencias deben ir en las etiquetas y empaques más la fecha de vencimiento, el número de lote. El titular, envasador y fabricante autorizado en el registro sanitario, adquieren la obligación de mantener las Buenas Prácticas de Manufactura y actualizar las especificaciones de materias primas y producto terminado, de acuerdo a la última versión de las farmacopeas oficiales en Colombia, durante la vigencia del registro sanitario. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este instituto.

Las presentaciones comerciales aprobadas en el registro sanitario podrán ser empleadas como presentaciones institucionales, siempre y cuando en las etiquetas y empaques de los productos fabricados con destino a las entidades de previsión, asistencia o seguridad social y similares, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad de modo que no oculte la información aprobada en los artes.

Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del registro sanitario y a las normas técnicas y legales previstas en el artículo 79 del decreto 677 de 1995.

VIDA UTIL:

Tres (3) años a partir de la fecha de fabricación.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Almacenar a temperatura no mayor a 30°C en su envase y empaque original. El producto reconstituido en agua estéril para inyección y solución salina 0,9% en condiciones de 2°C a 8°C es estable durante 48 horas.

EXPEDIENTE No.:

20193947

RADICACIÓN No.:

20201234705

ARTICULO SEGUNDO: APROBAR Como único diseño los artes de envase y empaque de la presentación Comercial allegados mediante radicado No.20231175201 del 04/07/2023 e Inserto allegado mediante radicado No.20231175201 del 04/07/2023, en los cuales deberán incluir el número del Registro Sanitario otorgado de acuerdo con lo dispuesto en la presente Resolución.

ARTICULO TERCERO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente Resolución, se soportó con estudios de estabilidad Natural Zona IVb (30°C ± 2°C, 75% ± 5% HR.), de tres lotes con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 y 36 meses.

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2024007437 DE 23 de Febrero de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico (E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Así mismo, se adquiere el compromiso de poner en práctica un programa permanente de estabilidad sobre lotes industriales recientes (On-Going) y por el tiempo de vida útil previamente otorgado, acorde con el numeral 17.25 de la Resolución 1160 de 2016

ARTICULO CUARTO: NOTIFICAR Por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal o Apoderado del titular el contenido de la presente Resolución. Advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, que podrá interponerse dentro de los Diez (10) días hábiles siguientes, contados a partir de la notificación de la presente Resolución ante el Director Técnico (E) de Medicamentos y Productos Biológicos del Invima, de conformidad con lo establecido en el Artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, Ley 1437 del 2011. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

ARTICULO QUINTO. La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 23 de Febrero de 2024

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL
DIRECTOR TÉCNICO (E) DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Proyectó: Legal: etellezg, Técnico: arodriguez Revisó: cordina_medicamentos